



## ارتباط بین سطح سرمی ویتامین د و بروز هایپر بیلی روبینمی در نوزادان

# Correlation between serum vitamin D and neonatal hyperbilirubinemia



علوم پزشکی  
قزوین



منابع



اطلاعات  
تفضیلی



مجری و  
همکاران



صفحه نخست  
سامانه

چاپ  
صفحه

مجریان:

کلمات کلیدی: زردی نوزادی هایپر بیلی روبینمی ویتامین د



### اطلاعات کلی طرح

کد طرح	۱۴۰۰۲۱۴۸
عنوان فارسی طرح	ارتباط بین سطح سرمی ویتامین د و بروز هایپر بیلی روبینمی در نوزادان
عنوان لاتین طرح	Correlation between serum vitamin D and neonatal hyperbilirubinemia
کلمات کلیدی	زردی نوزادی هایپر بیلی روبینمی ویتامین د
نوع طرح	
نوع مطالعه	
مدت اجراء - روز	۱۵۰
ضرورت انجام تحقیق	<p>زردی نوزادی یا هایپر بیلی روبینمی، در نتیجه‌ی بالا رفتن سطح بیلی روبین غیر کونژوگه، یک بیماری شایع و یکی از رایج‌ترین مشکلات بالینی است که نیازمند ارزیابی و بررسی در اولین روزهای زندگی می‌باشد. حدود دو سوم نوزادان تازه به دنیا آمده دچار زردی نوزادی بالینی (غلظت بیلی روبین سرم <math>&lt; 5 \text{ mg/dl}</math>) و بیش از ۹۷ درصد نوزادان ترم و پره‌ترم دچار هایپر بیلی روبینمی بیوشیمی (غلظت بیلی روبین سرم <math>&lt; 1 \text{ mg/dl}</math>) می‌شوند. برخی از علل زردی نوزادی شامل ناسازگاری گروه خونی، سکستراسیون یا پلی سیتی است ولی در اکثر موارد، هیچ علت شناخته شده‌ای وجود ندارد. با توجه به شیوع بالای زردی و اهمیت شناسایی ریسک فاکتورهای زردی نوزادی شناخت ارتباط بین این دو می‌تواند در تشخیص و درمان بهتر زردی نوزادی و کمبود ویتامین D کمک کننده باشد؛ لذا ما بر آن شدیم تا این مطالعه را با هدف بررسی ارتباط بین سطح سرمی ویتامین د و بروز هایپر بیلی روبینمی در نوزادان مراجعه کننده به بیمارستان قدس به انجام برسانیم.</p>
هدف کلی	<p>تعیین ارتباط بین سطح سرمی ۲۵ هیدروکسی ویتامین د و بروز هایپر بیلی روبینمی در نوزادان مراجعه کننده به بیمارستان قدس استان قزوین</p>
خلاصه روش کار	<p>در این مطالعه که به صورت مقطعی تحلیلی صورت خواهد پذیرفت، تمامی نوزادان مبتلا به هایپر بیلی روبینمی کاندید درمان با فوتوتراپی که در سال ۹۵ به بخش NICU بیمارستان قدس</p>

مراجعه می کنند و همچنین به همین تعداد نوزادان سالم به عنوان گروه کنترل بررسی می شوند.  
از والدین نوزادان برای شرکت در طرح رضایت نامه ی آگاهانه گرفته خواهد شد.

### اطلاعات مجری و همکاران

نام و نام خانوادگی	سمت در طرح	نوع همکاری	درجه تحصیلی	پست الکترونیک
شاهرخ مهرپیشه	همکار اصلی	استاد راهنما		shahrokhmehrpisheh@yahoo.com
ابوالفضل مهیار	همکار	استاد مشاور	تخصص	Abolfazl۴۳@yahoo.com
محمدحسین خویی ها	همکار	استاد مشاور		
زهره یزدی	مشاور آماری	مشاور آمار	تخصص	yazdizohreh@yahoo.com

### اطلاعات تفصیلی

عنوان	متن
چکیده طرح	با توجه به نقش مشترک کبد در ساخت هر دو ماده، متابولیسم ویتامین D و بیلی روبین می توانند از هم تأثیر بگیرند. شناخت ارتباط بین این دو می تواند در تشخیص و درمان بهتر زردی نوزادی و کمبود ویتامین D کمک کننده باشد. این مطالعه با هدف بررسی ارتباط بین سطح سرمی ویتامین D و بروز هایپر بیلی روبینمی در نوزادان مراجعه کننده به بیمارستان قدس به انجام خواهد رسید تا با شناخت ارتباط بین این دو ماده بتوان به تشخیص و درمان سریع تر نوزادان کمک کرد. در صورت وجود ارتباط مطالعات مداخله ای در این زمینه انجام خواهد شد.
پیشینه طرح	
فهرست کلی فصول	
هدف از اجرا	با توجه به نقش مشترک کبد در ساخت هر دو ماده، متابولیسم ویتامین D و بیلی روبین می توانند از هم تأثیر بگیرند. شناخت ارتباط بین این دو می تواند در تشخیص و درمان بهتر زردی نوزادی و کمبود ویتامین D کمک کننده باشد. این مطالعه با هدف بررسی ارتباط بین سطح سرمی ویتامین D و بروز هایپر بیلی روبینمی در نوزادان مراجعه کننده به بیمارستان قدس به انجام خواهد رسید تا با شناخت ارتباط بین این دو ماده بتوان به تشخیص و درمان سریع تر نوزادان کمک کرد. در صورت وجود ارتباط مطالعات مداخله ای در این زمینه انجام خواهد شد.
فرضیات یا سوالات پژوهشی	میانگین سطح سرمی ۲۵ هیدروکسی ویتامین D در گروه مورد (مبتلایان به هایپر بیلی روبینمی) کمتر از گروه کنترل (نوزادان سالم) می باشد. آیا میزان بروز زردی نوزادی در مادران و نوزادان مبتلا به کمبود ویتامین D بیشتر می باشد؟
چه موسساتی می توانند از نتایج طرح استفاده نمایند؟	
در صورت ساخت دستگاه نظر صنعت و داوران	

کلید واژه های فارسی	زردی نوزادی هایپر بیلی روبینمی سطح سرمی ویتامین د
روش پژوهش و تکنیک های اجرایی	<p>هر دو گروه از نظر متغیر های مخدوش کننده از جمله: سن، جنس، وزن هنگام تولد، سن حاملگی، نوع زایمان، نحوه ی تغذیه، منطقه ی زندگی، مصرف ویتامین D طی حاملگی، سابقه ی بیماری مادر، سابقه ی دارویی مادر، سطح ۲۵ هیدروکسی ویتامین D مادران و نوزادان (Ca، P، ALP، Mg) نوزادان و Bill غیر مستقیم نوزادان همسان خواهند شد. وزن و دورسر نوزادان با روش استاندارد اندازه گیری خواهند شد. (وزن نوزادان با یک ترازو با وزنه ی سیکا با دقت ۵۰۰ گرم اندازه گیری خواهد شد). برای اندازه گیری سطح سرمی ۲۵ هیدروکسی ویتامین د ۳ سی سی خون از نوزاد گرفته شده، سرم آن جدا شده، فریز می شود و تا زمان انجام آزمایش در دمای ۲۰- درجه در یخچال نگهداری خواهد شد. برای انجام آزمایش ۲۵ هیدروکسی ویتامین د از روش الایزا در آزمایشگاه بیمارستان قدس استفاده خواهد شد.</p>
دلایل ضرورت و توجیه انجام کار	<p>با توجه به فراوانی میزان بروز زردی نوزادی و نقش مشترک کبد در ساخت هر دو ماده، متابولیسم ویتامین D و بیلی روبین می توانند از هم تأثیر بگیرند. شناخت ارتباط بین این دو می تواند در تشخیص و درمان بهتر زردی نوزادی و کمبود ویتامین D کمک کننده باشد. این مطالعه با هدف بررسی ارتباط بین سطح سرمی ویتامین د و بروز هایپر بیلی روبینمی در نوزادان مراجعه کننده به بیمارستان قدس به انجام خواهد رسید تا با شناخت ارتباط بین این دو ماده بتوان به تشخیص و درمان سریع تر نوزادان کمک کرد. در صورت وجود ارتباط مطالعات مداخله ای در این زمینه انجام خواهد شد.</p>
کلید واژه های فارسی بازنگری شده	
فهرست منابع و مراجع علمی داخلی	
فهرست منابع و مراجع علمی خارجی	
خلاصه نتیجه اجرای طرح	
سابقه علمی طرح و پژوهش های انجام شده با ذکر مأخذ به ویژه در ایران	
خلاصه طرح طبق اهداف پیش بینی شده	
WhatRequirementsAreMet	
ملاحظات گروه	
ملاحظات ناظر	
HomeAddress	
WorkPlace	
جامعه مورد مطالعه و روش نمونه گیری	<p>تمامی نوزادان ۳ تا ۱۰ روز مبتلا به هایپر بیلی روبینمی مراجعه کننده به بیمارستان قدس در طی سال ۹۵ به صورت نمونه گیری پی در پی تا اتمام حجم نمونه ی مورد نیاز وارد مطالعه می شوند. حجم نمونه: میانگین ویتامین دی در دو گروه: ۱۵.۷ و ۱۰.۷ انحراف معیار در دو گروه: ۴.۹ تعداد ۳۰ نوزاد در هر گروه محاسبه می گردد. ۳-۴ روش جمع آوری و تجزیه و تحلیل داده ها (نام آزمون های آماری قید و برکه جمع آوری اطلاعات پیوست شود): در این مطالعه ی موردی - شاهدهی تعداد ۳۰ نوزاد مبتلا به هایپر بیلی روبینمی با ۳۰ نوزاد سالم از نظر سطح سرمی ۲۵ هیدروکسی ویتامین د مورد مقایسه قرار می گیرند. هر دو گروه از نظر متغیر های مخدوش کننده از جمله: سن، جنس، وزن هنگام تولد، سن حاملگی، نوع زایمان، نحوه ی تغذیه، منطقه ی زندگی، مصرف ویتامین D طی حاملگی، سابقه ی بیماری مادر، سابقه ی دارویی مادر، سطح ۲۵ هیدروکسی ویتامین D مادران و نوزادان (Ca، P، ALP، Mg) نوزادان و Bill غیر مستقیم نوزادان همسان خواهند شد. وزن</p>

قد و دوز سر نوزادان با روش استاندارد اندازه گیری خواهند شد. (وزن نوزادان با یک ترازو با وزنه ی سیکا با دقت ۵۰۰ گرم اندازه گیری خواهد شد.) برای اندازه گیری سطح سرمی ۲۵ هیدروکسی ویتامین د ۳ سی خون از نوزاد گرفته شده، سرم آن جدا شده، فریز می شود و تا زمان انجام آزمایش در دمای ۲۰- درجه در یخچال نگهداری خواهد شد. برای انجام آزمایش ۲۵ هیدروکسی ویتامین د از روش الایزا در آزمایشگاه بیمارستان قدس استفاده خواهد شد. سطح سرمی ۲۵ هیدروکسی ویتامین د بر اساس کیت های آزمایشگاه: کمتر از ۱۰ ng/ml = severe vitaminD deficiency  
۱۰-۲۰ ng/ml = moderate vitaminD deficiency  
۲۰-۳۰ ng/ml = mild vitaminD deficiency  
بیشتر از ۳۰ ng/ml = normal در نظر گرفته می شود. اطلاعات وارد نرم افزار آماری SPSS v. ۱۶ خواهد شد و مورد تجزیه و تحلیل آماری قرار خواهد گرفت. جهت آنالیز توصیفی از درصد فراوانی، میانگین و انحراف معیار استفاده می شود. مقایسه میانگین متغیرهای کمی بین گروهها توسط  $t$ -test و مقایسه متغیرهای کیفی بین گروهها توسط تست  $\chi^2$  صورت خواهد پذیرفت. همچنین  $p < 0.05$  از نظر آماری معنی دار در نظر گرفته شد.

#### بیان مسأله و بررسی متون

بیان مسأله: زردی نوزادی یا هایپر بیلیروبینمیا، در نتیجه ی بالا رفتن سطح بیلیروبین غیر کونژوگه، یک بیماری شایع و یکی از رایج ترین مشکلات بالینی است که نیازمند ارزیابی و بررسی در اولین روزهای زندگی می باشد. حدود دو سوم نوزادان تازه به دنیا آمده دچار زردی نوزادی بالینی (غلظت بیلیروبین سرم  $< 5 \text{ mg/dl}$ ) و بیش از ۹۷٪ نوزادان ترم و پره ترم دچار هایپر بیلیروبینمی بیوشیمی (غلظت بیلیروبین سرم  $< 1 \text{ mg/dl}$ ) می شوند (۱). برخی از علل زردی نوزادی شامل ناسازگاری گروه خونی، سکستراسیون یا پلی سیتی است ولی در اکثر موارد، هیچ علت شناخته شده ای وجود ندارد. از ریسک فاکتور های بروز زردی می توان به پره ماچوریتی کم وزنی عدم مصرف شیر مادر مصرف داروها و... اشاره کرد. مطالعات اخیر وجود رسپتورهای ویتامین D را در برخی سلول های مشتق از بافت های مختلف مانند کبد، پانکراس، مغز و پروستات و همچنین در سطح سلول های ایمنی شامل لنفوسیت ها و ماکروفاژها نشان داده اند. برخی اثرات خارج استخوانی ویتامین D نیز در این مطالعات گزارش شده است (۸-۴). از طرف دیگر، ساخت ویتامین D، در اثر تابیدن اشعه خورشید بر سطح پوست شروع می شود و فعال شدن ویتامین D، با ۲۵ هیدروکسیله شدن آن در کبد و سپس ۱ هیدروکسیله شدن در کلیه اتفاق می افتد (۵ و ۴). بافت کبد علاوه بر این که در ساخت ویتامین D شرکت دارد، در تبدیل بیلیروبین غیر مستقیم به بیلیروبین مستقیم نیز نقش مهمی دارد (۸). اگرچه متابولیسم بیلیروبین و ویتامین D دو مسیر مجزا و بسیار متفاوت است، ولی حداقل یک قسمت ساخت آن ها در یک ارگان مشترک (کبد) اتفاق می افتد؛ بنابراین متابولیسم یا ساخت آن ها ممکن است از هم تأثیر بگیرد. در کمبود ویتامین D، سطح کلسیم سرم ممکن است کم و یا نرمال باشد، سطح فسفات نیز ممکن است نرمال یا پایین باشد، سطح آلکالین فسفاتاز نیز نرمال و یا بالا است و سطح پاراتورمون نیز نرمال و یا بالا است (۸ و ۱۰). در مطالعات قبلی ارتباط منفی بین سطح ویتامین D و PTH سرم با هایپر بیلیروبینی نشان داده شده است و در برخی گزارش های دیگر (مطالعه M Mutlu و همکارانش) کمبود ویتامین D به عنوان زمینه ای برای بروز زردی نوزادی مطرح شده است (۱۱). تا کنون مطالعات اندکی در رابطه با ارتباط هایپر بیلیروبینمی و سطح ویتامین D سرم نوزادان انجام شده است. با توجه به موارد ذکر شده در بالا و نقش مشترک کبد در ساخت هر دو ماده، متابولیسم ویتامین D و بیلیروبین می توانند از هم تأثیر بگیرند. با توجه به شیوع بالای زردی و اهمیت شناسایی ریسک فاکتورهای زردی نوزادی شناخت ارتباط بین این دو می تواند در تشخیص و درمان بهتر زردی نوزادی

و کمبود ویتامین D کمک کننده باشد؛ لذا ما بر آن شدیم تا این مطالعه را با هدف بررسی ارتباط بین سطح سرمی ویتامین D و بروز هایپر بیلی روبینمی در نوزادان مراجعه کننده به بیمارستان قدس در سال ۹۴-۱۳۹۳ به انجام برسانیم. بررسی متون: مطالعه‌ی آینده‌نگر مشابهی توسط M Mutlu و همکارانش در سال ۲۰۱۳ و با هدف بررسی ارتباط سطح ویتامین D و زردی نوزادی در نوزادان تازه متولد شده به انجام رسید که در آن سطح ویتامین D در نوزادان تازه متولد شده با هایپر بیلی روبینمی پاتولوژیک و نوزادان سالم با سطح بیلی روبین نرمال سنجیده و مقایسه شد. نتایج این مطالعه نشان داد که اختلاف آماری معنی داری بین سطح ۲۵ هیدروکسی ویتامین D بین نوزادان با هایپر بیلی روبینمی و نوزادان گروه کنترل وجود دارد. همچنین ارتباط منفی معناداری بین سطح ویتامین D و هورمون پاراتیروئید در بین نوزادان مورد مطالعه یافت شد (۱۱). مطالعه‌ی دیگری توسط E Dan-

Ierodiaconou و همکارانش در سال ۱۹۸۰ انجام شد که هدف آن بررسی اثر فوتوتراپی بر متابولیسم ویتامین D بود. در این مطالعه ۱۰ نوزاد ترم مبتلا به زردی که تحت درمان با فوتوتراپی بودند بررسی شدند. سطح  $25\text{-OH}(D), 24, 25, P$  و  $OHD$  در این نوزادان قبل از شروع فوتوتراپی، ۴۸ ساعت بعد و ۲۴ ساعت پس از اتمام فوتوتراپی اندازه گیری شد. میانگین وزن نوزادان  $3.4$  کیلوگرم و میانگین سنی آن‌ها  $64$  ساعت بود. میانگین سطح بیلی روبین  $17.1$  میلی گرم بود. میانگین مدت زمان فوتوتراپی  $83$  ساعت بود. علل زردی شامل کمبود  $G6PD$ ، ناسازگاری  $Rh$ ، ناسازگاری گروه خون و علل ناشناخته بود. نوزادان تحت فوتوتراپی با  $7$  لامپ در  $60$  سانتی متری بالای نوزادان قرار داشتند و با شیر گاو که حاوی ویتامین D نبود تغذیه می شدند. میانگین سطح سرمی  $25\text{-OH}(D)$  و  $24, 25\text{-OH}(D)$  قبل از فوتوتراپی به ترتیب  $8.49 \pm 6.91$  و  $2.64 \pm 1.29$  بود. میانگین این دو، پس از  $48$  ساعت به ترتیب  $6.10$  و  $1.72 \pm 0.84$  و پس از  $24$  ساعت از اتمام فوتوتراپی، به ترتیب  $7.51 \pm 0.34$  و  $0.74 \pm 0.46$  بود. میانگین کلسیم قبل و  $24$  ساعت پس از فوتوتراپی به ترتیب  $9.36 \pm 1.10$  و  $0.93 \pm 9.83$  و میانگین فسفر در این زمان‌ها  $7.35 \pm 0.97$  و  $1.58 \pm 6.19$  بود. نتایج این مطالعه نشان داد که پوست نوزادان مبتلا به زردی تحت درمان با فوتوتراپی، پرو ویتامین D را به ویتامین D فعال تبدیل نمی کند (۱۲). مطالعه‌ی مشابه دیگری نیز توسط Gillies DR و همکارانش در سال ۱۹۸۴ با هدف بررسی تأثیر فوتوتراپی در نوزادان مبتلا به زردی نوزادی در ساخت ویتامین D انجام شد که در این مطالعه نیز سطح  $25\text{-OH Vit D}$  قبل و  $48$  ساعت پس از فوتوتراپی اندازه گیری شد. نتایج این مطالعه اختلاف آماری معناداری را در افزایش سطح ویتامین D فعال پس از  $48$  ساعت از فوتوتراپی نشان نداد (۱۳). مطالعه‌ی دیگری توسط Markestad T و همکارانش در سال ۱۹۸۴ با هدف بررسی تأثیر تعویض خون با خون سیترا ته در غلظت متابولیت های ویتامین D در نوزادان انجام شد که در آن غلظت  $25\text{-OH}(D), 24, 25\text{-OH}(D)$  قبل و پس از تعویض خون در  $10$  نوزاد مبتلا به هایپر بیلی روبینمی اندازه گیری شد. بر اساس نتایج به دست آمده، غلظت  $25\text{-OH}(D)$  و  $24, 25\text{-OH}(D)$  پس از تعویض خون، در حد متوسط بین سطح قبل از تعویض و خون اهدا کننده قرار داشت. قبل از تعویض خون غلظت  $1, 25\text{-OH}(D)$  از غلظت خون اهدا کننده بالاتر بود (۱۴).



- .2009;56(3):671–87
  - Travadi J, Simmer K, Ramsay J, et al. Patent ductus arteriosus in .2  
extremely preterm infants receiving phototherapy: does shielding the  
chest make a difference? A randomized, controlled trial. *Acta*  
*Paediatr.*2006;95(11):1418–23
  - Bhutani VK. Committee on Fetus and Newborn; American Academy of .3  
Pediatrics. Phototherapy to prevent severe neonatal hyperbilirubinemia in  
the newborn infant 35 or more weeks of gestation. *Pediatrics*.  
.2011;128:e1046–e1052
  - Cantorna MT. Vitamin D and its role in immunology: multipleclerosis, .4  
and inflammatory bowel disease. *Prog Biophys Mol Biol* 2006;92:60-4
  - White JH. Vitamin D signaling, infectious diseases, and regulation of .5  
innate immunity. *Infect Immun* 2008;76:3837-843
  - Holick MF. Vitamin D: extraskeletal health. *Endocrinol Metab Clin North* .6  
*Am* 2010;39:381-400
  - Bikle D. Nonclassic actions of vitamin D. *J Clin Endocrinol Metab* .7  
.2009;94:26-34
  - Ozkan B. Nutritional rickets. *J Clin Res Pediatr Endocrinol* 2010;2:137- .8  
.43
  - Wong RJ, Desandre GH, Sibley E, Stevenson DK. Neonatal Jaundice .9  
and Liver Disease. In: Martin R J, Fanoroff AA, Walsh MC, editors.  
Fanaroff and Martin? Neonatal-Peainatal Medicine Diseases of the Fetus  
and Infant. Philadelphia: Mosby Elsevier, 2006:1419-65
  - Misra M, Pacaud D, Petryk A, Solberg FC, Kappy M. Vitamin D .10  
deficiency in children and its management: Review of current knowledge  
and recommendations. *Pediatrics* 2008;122:398-417
  - Mutlu M, Cayir A, Cayir Y, ?zkan B, Aslan Y. Vitamin D and .11  
.Hyperbilirubinaemia in Neonates. *HK J Paediatr* 2013;18:77-81
  - Dan-Ierodiaconou E, Mengreli C, Pantelakis S, Lapatsanis P. The .12  
Effect of Phototherapy on Neonatal Vitamin D Metabolism. *Pediatric*  
*Research* 1980; 14: 1418–1418
  - Gillies DR, Hay A, Sheltawy MJ, Congdon PJ. Effect of phototherapy .13  
on plasma 25(OH)-vitamin D in neonates. *Biol Neonate*. 1984;45(5):225-  
.7
  - Markestad T, Aksnes L, Finne PH, Aarskog D. Effect of exchange .14  
transfusions with citrated blood on plasma concentrations of vitamin D  
metabolites in neonates. *Pediatr Res*. 1984 May;18(5):429-31
  - American Academy of Pediatrics Subcommittee on .15  
Hyperbilirubinemia. Management of hyperbilirubinemia in the newborn  
infant 35 or more weeks of gestation. *Pediatrics* 2004;114:297-316
-